

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000064

International filing date: 06 January 2005 (06.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-006409  
Filing date: 14 January 2004 (14.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 03 March 2005 (03.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

07.01.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   1 月 1 4 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 0 6 4 0 9  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 0 6 4 0 9 ]

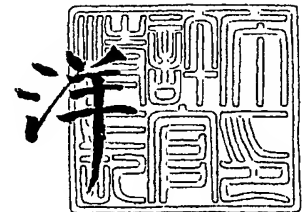
出   願   人            株 式 会 社 大 塚 製 薬 工 場  
Applicant(s):



2 0 0 5 年   2 月 1 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 12004JP  
【提出日】 平成16年 1月14日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/10  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町鯛浜字西の須 51-108  
    【氏名】 武田 光市  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町住吉字住吉開拓 60-2 グリーンシャトウ  
    ラピュタ 105号  
    【氏名】 松田 憲治  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東 165  
    【氏名】 寺尾 敏光  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県徳島市佐古一番町 18-11-509  
    【氏名】 井上 忠昭  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区ひよどり台 2-31-1  
    【氏名】 今川 昂  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚 65-2  
    【氏名】 倍味 繁  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000149435  
    【氏名又は名称】 株式会社大塚製薬工場  
【代理人】  
    【識別番号】 100065215  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 三枝 英二  
    【電話番号】 06-6203-0941  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100076510  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 掛樋 悠路  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100086427  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小原 健志  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100099988  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 斎藤 健治  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100105821  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 藤井 淳

**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100099911  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 関 仁士  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100108084  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 中野 睦子  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 001616  
**【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 図面 1  
**【物件名】** 要約書 1  
**【包括委任状番号】** 0312548

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

投与時の血管痛が軽減されたプロポフォル含有組成物であって、プロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン類0.02-1w/v%を含み、脂肪乳剤形態であることを特徴とする組成物。

**【請求項 2】**

油性成分が天然および/または合成のトリグリセリドであり且つ乳化剤が天然および/または合成のリン脂質である請求項1に記載の組成物。

**【請求項 3】**

油性成分が大豆油であり且つ乳化剤が卵黄レシチンである請求項2に記載の組成物。

**【請求項 4】**

シクロデキストリン類が2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンおよび/またはスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリンである請求項1または2に記載の組成物。

**【請求項 5】**

油性成分が大豆油であり、乳化剤が卵黄レシチンであり且つシクロデキストリン類が2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンおよび/またはスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリンである請求項1に記載の組成物。

**【請求項 6】**

プロポフォル0.5-3w/v%、油性成分3-10w/v%、乳化剤0.5-7w/v%およびシクロデキストリン類0.05-0.5w/v%を含む請求項1に記載の組成物。

**【請求項 7】**

プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む油状物を水中に乳化後、得られる乳化液にシクロデキストリン類を加えることを特徴とする請求項1に記載の組成物の製造方法。

**【請求項 8】**

プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む油状物を、シクロデキストリン類の水溶液中に乳化することを特徴とする請求項1に記載の組成物の製造方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】プロポフォル含有組成物

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、投与時の血管痛を軽減されたプロポフォル含有組成物に関する。

## 【背景技術】

【0002】

プロポフォル(2,6-ジイソプロピルフェノールまたは2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェノール)は、催眠性を有する脂溶性物質であり、全身麻酔薬、鎮静薬などとして汎用されている(特許文献1参照)。該プロポフォルは、水に殆ど溶けないため、一般には、油性成分および乳化剤を利用して、静脈内注射乃至点滴により直接血液中に投与することができる水中油滴型脂肪乳剤の形態に製剤化され、実用されている(例えば1%「ディプリバン<sup>TM</sup>注」、アストラ・ゼネカ社など)。

【0003】

しかるに、該製剤の静脈内注射乃至点滴による投与時には、副作用として高頻度で強い疼痛(血管痛)が発現し、この副作用が臨床上問題となっている(非特許文献1参照)。

【0004】

この問題は、上記脂肪乳剤中に無痛化に有効な量のリドカインなどの局所麻酔剤を配合することによって解決できる。しかしながら、このリドカインなどの局所麻酔剤の配合は、脂肪乳剤の安定性を損なう。即ち、リドカインを配合した脂肪乳剤は短時間内に、通常30分以内に、エマルジョン粒子が巨大化したり、エマルジョンの破壊が起こり水相と油相とに分離したりして、注射乃至点滴による投与ができなくなるという重大な欠点を有している(非特許文献2参照)。

【0005】

リドカインなどの配合によって脂肪乳剤の乳化安定性が急激に低下する欠点を緩和する手段として、プロポフォル含有脂肪乳剤を構成する水相中に更に安定化剤としてHLB10以上の親水性界面活性剤、例えばポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油などを存在させ且つpHを3.0-6.5に調節する技術が提案されている(特許文献2参照)。この提案された技術によれば、得られる脂肪乳剤におけるエマルジョンの破壊はある程度防止できるが、安定化剤として使用する親水性界面活性剤自体が安全性の低いものであるため、得られる脂肪乳剤は、その安全性に問題が生じる不利がある。

【0006】

一方、プロポフォルをシクロデキストリン類により包接してなる水性液剤および凍結乾燥製剤が、血管痛を軽減したプロポフォル含有製剤として提案されている(特許文献3、特許文献4など参照)。

【0007】

しかしながら、これらの文献において提案された製剤は、油性成分を含まない水性液剤形態(またはその凍結乾燥品形態)であり、これらの文献に記載された技術は、脂肪乳剤に代替できる水性液剤(水溶液)形態において、血管痛の発生を防止乃至軽減しようとするものである。プロポフォル脂肪乳剤における乳剤の安定性(乳化安定性)は損なうことなく、その投与時における血管痛を防止乃至軽減しようとするものではない。しかも、提案された製剤は、プロポフォル自体が脂溶性物質であって水に殆ど溶けないという特有の性質を有するために、その可溶化(包接)に少なくとも等モル量以上という多量のシクロデキストリン類を利用する必要がある。このような多量のシクロデキストリンを利用した製剤は、該シクロデキストリン自体の毒性、副作用を無視できない。実際にその投与によれば、浸透圧の上昇や溶血性が増大するなどの問題のあることが知られている(例えば特許文献3参照)。

このように、乳化安定性を損なうことなく、その安全性、投与時における疼痛発生などを防止乃至軽減したプロポフォル脂肪乳剤は、尚、開発されていない現状にある。

【特許文献1】米国特許第5714520号明細書

【特許文献2】特開2002-179562号公報

【特許文献3】WO 02/074200号公報 (米国公開特許第2003-73665号公報)

【特許文献4】WO 03/063824号公報

【非特許文献1】W. Klemment, J. O. Arndt: British Journal of Anaesthesia, 1991; 67: 281-284

【非特許文献2】E. E. M. Lilley, et al., Anaesthesia, 1996; 51: 815-818

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、リドカインなどの局所麻酔剤を配合せずとも血管痛などの副作用を顕著に軽減でき、従って該リドカインなどの配合に伴われる乳化安定性の低下を回避でき、また、かかる乳化安定性の低下を改善するために、安全性の低い特定の界面活性剤などの配合を必要とする弊害も回避でき、安全性が高く且つ乳化安定性の優れた改善されたプロポフォル含有組成物(脂肪乳剤)を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、プロポフォル、油性成分、乳化剤およびシクロデキストリン類のそれぞれ所定量を組合せて配合したプロポフォル脂肪乳剤によれば、上記目的を達成できるという事実を発見した。本発明は、この知見を基礎として更に研究を重ねた結果、完成されたものである。本発明の要旨は、下記項1-8に記載されるとおりである。

【0010】

項1. 投与時の血管痛が軽減されたプロポフォル含有組成物であって、プロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン類0.02-1w/v%を含み、脂肪乳剤形態であることを特徴とする組成物。

【0011】

項2. 油性成分が天然および/または合成のトリグリセリドであり且つ乳化剤が天然および/または合成のリン脂質である項1に記載の組成物。

【0012】

項3. 油性成分が大豆油であり且つ乳化剤が卵黄レシチンである項2に記載の組成物。

【0013】

項4. シクロデキストリン類が2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンおよび/またはスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリンである項1または2に記載の組成物。

【0014】

項5. 油性成分が大豆油であり、乳化剤が卵黄レシチンであり且つシクロデキストリン類が2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンおよび/またはスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリンである項1に記載の組成物。

【0015】

項6. プロポフォル0.5-3w/v%、油性成分3-10w/v%、乳化剤0.5-7w/v%およびシクロデキストリン類0.05-0.5w/v%を含む項1に記載の組成物。

【0016】

項7. プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む油状物を水中に乳化後、得られる乳化液にシクロデキストリン類を加えることを特徴とする項1に記載の組成物の製造方法。

【0017】

項8. プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む油状物を、シクロデキストリン類の水溶液中に乳化することを特徴とする項1に記載の組成物の製造方法。

【0018】

本発明は、油性成分、乳化剤およびシクロデキストリン類を所定量併用する時には、これらの各成分が相乗的に作用しあってプロポフォルを安定に可溶化または分散化でき、

しかも従来のこの種プロポフォル含有脂肪乳剤では避けられなかった、投与時に副作用として血管痛を伴うという重大な欠点が解消されるという事実の発見を基礎として完成されたものである。本発明組成物に認められる上記特有の効果(各成分の併用による相乗効果)の詳細は、後記実施例に示すとおりである。

#### 【0019】

以下、本発明プロポフォル含有組成物につき詳述する。

#### 【0020】

##### プロポフォル

プロポフォルは、例えば前記特許文献1にも記載されているとおり、医薬品分野で全身麻酔薬、鎮静薬などとして利用できることの知られている化合物であって、水に対する溶解性がその有効投与量との関連において低い化合物である。本発明組成物における該プロポフォルの含有量は、通常プロポフォルが脂肪乳剤形態で注射投与され得る有効量と特に異ならない。一般には、全組成物中に0.1-5w/v%の濃度となる範囲から選ばれる。

#### 【0021】

本明細書において、本発明組成物を構成する各成分の配合量(濃度)における「w/v%」は、各成分重量(g)/組成物(脂肪乳剤)の容積100mLを意味する。

#### 【0022】

##### 油性成分および乳化剤

本発明組成物において、油性成分(脂肪)としては、通常植物油を使用することができる。その具体例としては、例えば大豆油、綿実油、菜種油、胡麻油、サフラワー油、コーン油、落花生油、オリーブ油、ヤシ油、シソ油、ヒマシ油などを挙げることができる。

#### 【0023】

また、該油性成分は、例えば2-リノレオイル-1,3-ジオクタノイルグリセロールなどの化学合成トリグリセリドであってもよく、中鎖トリグリセリド(MCT)、例えば炭素数8-10のトリグリセリドであってもよい。かかる中鎖トリグリセリド(MCT)を主成分とする市販品としては、商品名:「ココナード」(商標、花王社)、「ODO」(商標、日清製油社)、「ミグリオール」(商標、SASOL社)、「パナセート」(商標、日本油脂社)などを例示できる。

#### 【0024】

更に、油性成分は上記植物油および中鎖トリグリセリドに限ることなく、例えば動物油、鉱油、合成油、精油などであってもよい。

#### 【0025】

これらはその1種を単独で利用することもでき、2種以上を併用することもできる。2種以上を併用する場合は、植物油、中鎖トリグリセリド、動物油、鉱油などの異なる群に属する油性成分からそれぞれ1種以上を混合することも勿論可能である。

#### 【0026】

乳化剤としては、代表的には、天然のリン脂質である卵黄レシチン、卵黄ホスファチジルコリン、大豆レシチン、大豆ホスファチジルコリン、それらを水素添加した水添卵黄レシチン、水添卵黄ホスファチジルコリン、水添大豆レシチン、水添大豆ホスファチジルコリンなどを挙げるができる。また、乳化剤は化学合成したリン脂質でもよい。該化学合成したリン脂質には、ホスファチジルコリン(ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリンなど)、ホスファチジルグリセロール(ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロールなど)、ホスファチジルエタノールアミン(ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミンなど)などが含まれる。

#### 【0027】

これら乳化剤は1種を単独でまたは2種以上を混合して利用することができる。これらの



うちで、好ましい乳化剤は卵黄レシチン、卵黄ホスファチジルコリン、大豆レシチンおよび大豆ホスファチジルコリンである。

#### 【0028】

上記油性成分および乳化剤は予めこれらを混合し、水中に乳化した乳化液の形態であってもよい。該乳化液(脂肪乳剤)の調製方法(乳化分散方法)は当業界でよく知られている。例えば両者の混合物に注射用水を加えて粗乳化後、得られる粗乳化液を適当な高圧乳化機などを利用して乳化(精乳化)する方法によることができる。粗乳化は、より詳しくは、例えば特殊機化工業社製T.K.ホモミキサーなどのホモミキサーを用いて、通常5000回転/分以上で5分間以上を要して実施できる。精乳化は、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなどを用いて実施できる。高圧ホモジナイザーを用いる場合、一般には約200k $\text{g}/\text{cm}^2$ 以上の圧力条件下に、2-50回程度、好ましくは5-20回程度通過させることにより実施することができる。これらの混合乳化操作は、常温下を実施してもよく、若干の加温操作(通常40-80℃程度)を採用して実施してもよい。

#### 【0029】

油性成分および乳化剤の配合割合は、乳化液が得られる限り特に限定されるものではない。通常、油性成分および乳化剤は、本発明組成物中に、油性成分では全組成物の2-20w/v%、好ましくは3-10w/v%、乳化剤では全組成物の0.4-10w/v%、好ましくは0.5-7w/v%の濃度範囲から選択される。この範囲内での利用によって、本発明所期の血管痛を防止乃至軽減された安定なプロポフォル脂肪乳剤を得ることができる。

#### 【0030】

##### その他の添加剤

本発明プロポフォル含有組成物および上記で調製される乳化液には、特に必要ではないが、所望により、この種脂肪乳剤中に添加配合できることの知られている各種の添加剤の適当量を更に添加配合することもできる。該添加剤としては、例えば酸化防止剤、抗菌剤、pH調整剤、等張化剤などを挙げることができる。酸化防止剤の具体例としては、メタ重亜硫酸ナトリウム(抗菌剤としても作用する)、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、亜硫酸カリウム、チオ硫酸ナトリウムなどを例示することができる。抗菌剤としては、例えばカプリル酸ナトリウム、安息香酸メチル、メタ重亜硫酸ナトリウム(酸化防止剤としても作用する)、エデト酸ナトリウムなどが挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、酢酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、水酸化ナトリウムなどを使用できる。等張化剤としてはグリセリン;ブドウ糖、果糖、マルトースなどの糖類;ソルビトール、キシリトールなどの糖アルコール類などを使用できる。これらの内、油溶性材料は、乳化液を構成する油性成分などに予め混合して利用することができる。水溶性材料は、注射用水に混合するか、または得られる乳化液の水相中に添加配合することができる。これらの添加配合量は、当業者にとり自明であり、従来知られているそれらの添加配合量と特に異なるない。

#### 【0031】

かくして得られる脂肪乳剤は、通常pH5.0-9.0程度、好ましくは6.0-8.0程度に調整することができる。

#### 【0032】

更に、本発明プロポフォル含有組成物および上記で調製される乳化液には、所望により、脂肪乳剤(乳化液)を安定化させるための安定化剤を添加することができる。該安定化剤には、本発明者らがその安定化効果を新たに見出した以下のものが含まれる。

#### 【0033】

(a) グリセロール部分にエステル化している脂肪酸が、炭素数10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸、好ましくは炭素数が12-18の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸である、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種、

(b) ポリアルキレングリコールで修飾されたホスファチジルエタノールアミンであって

、グリセロール部分にエステル化している脂肪酸が炭素数10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸、好ましくは炭素数が14-18の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸であるリン脂質誘導体の少なくとも1種、

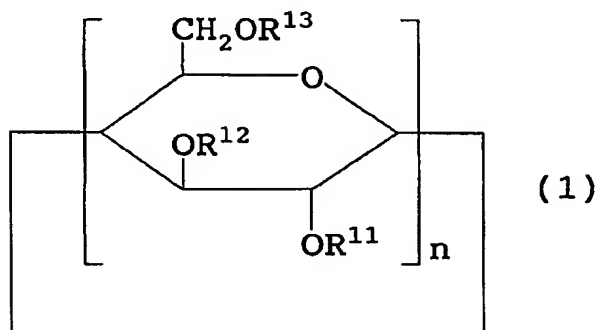
(c) 炭素数10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸、好ましくは炭素数が10-20の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸からなる群から選ばれる少なくとも1種、

#### シクロデキストリン類

シクロデキストリン類には、シクロデキストリン、その誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩類が包含される。ここでシクロデキストリンとは、6-12個のグルコース単位からなる環状オリゴ糖をいう。該シクロデキストリンの誘導体とは、シクロデキストリンを構成するグルコースの2,3,6位の水酸基の一部または全てが他の官能基で置換された化合物をいう。シクロデキストリンおよびその誘導体の具体例としては、下記一般式(1)で表される化合物を挙げることができる。

【0034】

【化1】



(式中、 $n$ は6-12の整数、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は個々の繰り返し単位中で同一または異なって、それぞれ水素原子、アルキル基、モノヒドロキシアシル基、ジヒドロキシアシル基、スルホアルキル基、カルボキシアシル基または糖残基を示す。)

上記においてアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-4}$ -アルキル基を例示することができる。モノヒドロキシアシル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピルなどのモノヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル基を例示することができる。ジヒドロキシアシル基としては、例えばジヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピルなどのジヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル基を例示することができる。スルホアルキル基としては、例えばスルホメチル、2-スルホエチル、スルホブチルなどのスルホ- $C_{1-4}$ -アルキル基を例示することができる。カルボキシアシル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシ- $C_{1-4}$ -アルキル基を例示することができる。また、糖残基としては、例えばグルコシル基、マルトシル基、パノシル基などを例示することができる。

【0035】

本発明に利用される好ましいシクロデキストリン類には、一般式(1)において、 $n=6$ である $\alpha$ -シクロデキストリンもしくはその誘導体、 $n=7$ である $\beta$ -シクロデキストリンもしくはその誘導体、 $n=8$ である $\gamma$ -シクロデキストリンもしくはその誘導体および $n=9$ である $\delta$ -シクロデキストリンもしくはその誘導体が包含される。これらの好ましいシクロデキストリン誘導体の具体例としては、シクロデキストリンのアルキル誘導体、ヒドロキシアシル誘導体、スルホアルキルエーテル誘導体または糖結合誘導体などを挙げることができる。このシクロデキストリンのアルキル誘導体には、ジメチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\gamma$ -シクロデキストリンなどが含まれる。シクロデキストリンのヒドロキシアシル誘導体には、2-ヒドロキシプロピル- $\alpha$ -シクロデキ

ストリン、2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリンなどが含まれる。シクロデキストリンのスルホアルキルエーテル誘導体には、スルホブチルエーテル- $\alpha$ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- $\gamma$ -シクロデキストリンなどが含まれる。シクロデキストリンの糖結合誘導体には、グルコシル- $\alpha$ -シクロデキストリン、グルコシル- $\beta$ -シクロデキストリン、グルコシル- $\gamma$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\alpha$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\gamma$ -シクロデキストリンなどが含まれる。

#### 【0036】

またシクロデキストリンおよびその誘導体の薬理的に許容される塩類としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩などを例示することができる。

#### 【0037】

本発明組成物中へのシクロデキストリン類の配合量は、0.02-1w/v%、好ましくは0.05-0.5w/v%程度の範囲から適宜選択することができる。この範囲内でのシクロデキストリン類の配合によって、本発明所期の効果を奏するプロポフォル脂肪乳剤を得ることができる。

#### 【0038】

##### 本発明組成物の調製

本発明組成物は、前記プロポフォル、油性成分、乳化剤およびシクロデキストリン類の所定量を混合・乳化することにより調製される。

#### 【0039】

各成分の好適な配合割合および特に好適な配合割合(最終濃度)をまとめると、下記表1に示す通りである。

#### 【0040】

【表1】

成 分	好適な配合割合	特に好適な配合割合
プロポフォル	0.1 - 5w/v%	0.5 - 3w/v%
油 性 成 分	2 - 20w/v%	3 - 10w/v%
乳 化 剤	0.4 - 10w/v%	0.5 - 7w/v%
シクロデキストリン類	0.02 - 1w/v%	0.05 - 0.5w/v%
注 射 用 水	適 量	

各成分の混合・乳化方法は、乳化液が得られる限り特に制限されず、一般的方法に従って実施することができる。例えば、プロポフォル、油性成分および乳化剤を予め混合し、混合物を水中に乳化し、得られる脂肪乳剤にシクロデキストリンを添加する方法によって、本発明の所望の組成物(脂肪乳剤)を得ることができる。また、例えば、プロポフォル、油性成分および乳化剤を予め混合し、シクロデキストリンを水に溶解させた液中に該混合物を乳化する方法によっても、本発明の所望の組成物を得ることができる。更に、予め油性成分と乳化剤とを含む脂肪乳剤を調製した後、この脂肪乳剤にプロポフォルとシクロデキストリン類とを添加して乳化することによっても本発明の所望の組成物を得ることができる。

#### 【0041】

以上の各方法(乳化分散方法)において採用できる乳化液を得る手段は、当業界でよく知られている。例えば特殊機化工業社製T.K. ホモミキサーなどのホモミキサーを用いて、通常5000回転/分以上で5分間以上を要する粗乳化手段および高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなどを用いた精乳化手段を採用することができる。高圧ホモジナイザーを

用いる精乳化は、一般には約200kg/cm<sup>2</sup>以上の圧力条件下に、2-50回程度、好ましくは5-20回程度通過させることにより実施できる。また、各乳化操作は、常温下にも実施してもよく、若干の加温操作(通常55-80℃程度)を採用して実施してもよい。

#### 【0042】

かくして得られる本発明組成物は、必要に応じて乳化液のpHを所望の値に調整した後、常法に従って、濾過、滅菌して製品とすることができる。濾過は通常のメンブランフィルターを使用して実施することができる。滅菌は、例えば高圧蒸気滅菌、熱水浸漬滅菌、シャワー滅菌などにより行い得る。より好ましい滅菌操作としては、例えばオートクレーブを利用した高圧蒸気滅菌(例えば121℃、12分)操作を挙げることかできる。

#### 【0043】

##### 本発明組成物の特徴

本発明組成物(脂肪乳剤)は、プロポフォル、油性成分、乳化剤およびシクロデキストリン類のそれぞれ所定量を組合せ利用したこと、特に所定量のシクロデキストリン類を配合したことに基づいて、その投与時における血管痛の発生を顕著に軽減できる効果を奏し得る。

#### 【0044】

また、シクロデキストリン類の配合量自体は、毒性や副作用(溶血性)などが問題とならない非常に少量であり、従って本発明組成物は安全性が高い特徴を有している。

#### 【0045】

更に、本発明組成物は、乳化安定性、特に乳化物の温度安定性に優れている。即ち、本発明組成物は、これに高圧蒸気滅菌などの加熱滅菌操作を施す場合にも、該操作によってその乳化安定性が損われることなく維持される。本発明組成物を構成する乳化粒子の平均粒径は、約0.3μm以下と微細であり、滅菌前後でこの粒子径が実質的に変化しない特徴を有している。しかも、上記優れた乳化安定性は、長時間(例えば40℃下で1ヶ月)の保存によっても維持される。加えて、本発明組成物は、単に優れた乳化安定性を長期間維持するのみならず、上記加熱滅菌操作やその後の長期保存などによっても、有効成分とするプロポフォルの活性が、殆ど低下しないという優れた特徴をも有している。

##### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0046】

以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。

##### 実施例1-4

(1) 下記表2に示す各成分からなる本発明脂肪乳剤(全量100mL)を、以下の通り調製した。

#### 【0047】

##### 【表2】

成 分	100mL当りの量				
	比較対照(1%ディ プリバン注)	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
HP-β-CyD	—	0.02g	0.05g	0.1g	0.2g
プロポフォル	1g	1g	1g	1g	1g
大豆油	10g	10g	10g	10g	10g
卵黄レシチン	1.2g	1.2g	1.2g	1.2g	1.2g
グリセリン	2.21g	2.21g	2.21g	2.21g	2.21g
注 射 用 水	適量	適量	適量	適量	適量

尚、表中の各成分としては次のものを使用した。

## 【0048】

プロポフォル (ALBEMARLE社)

大豆油 (精製大豆油; 日清製油社)

卵黄レシチン (精製卵黄レシチン; キューピー社)

HP- $\beta$ -CyD (2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、[Cavitron82003]、Cargill社)

即ち、表2に記載の各成分中、プロポフォルおよび大豆油を混合し、次いで卵黄レシチンを添加した後、更にこのものに最終濃度が2.21w/v%となる量のグリセリンを注射用水に溶解した液を加え、ポリトロンホモジナイザー (KINEMATICA社) を用いて窒素気流下、加温下に、25000回転/分で10分間を要して粗乳化した後、HP- $\beta$ -CyDを添加した。

## 【0049】

次いで、得られた粗乳化液を、高圧ホモジナイザー (APV社) を用いて、平均粒子径が0.3  $\mu$ m以下となるまで、窒素気流下、乳化温度40-80℃、乳化圧550kg/cm<sup>2</sup>で精乳化した。

## 【0050】

得られた乳化液のpHを塩酸または水酸化ナトリウムを用いて所定の値 (pH5~8) に調整後、10mL容のガラスバイアルに10mLずつ充填し、密封した後、高圧蒸気滅菌を施し、脂肪乳剤試料を得た。

## 【0051】

得られた脂肪乳剤は、pH5~8の範囲において、高圧蒸気滅菌後にも結晶析出の見られない乳化安定性の優れたものであり、乳化粒子が微細均整であった。

## 【0052】

得られた脂肪乳剤試料について下記の通り血管痛の評価試験を実施した。尚、この試験には、比較対照として、市販の1%ディプリバン<sup>TM</sup>注 (アストラ・ゼネカ社、その組成は前記表2に併記する通りである) を利用した比較試験を同時に行った。

試験例1 (血管痛評価試験)

ラット大腿動脈に脂肪乳剤試料を投与し、投与血管近傍の筋電図を測定することにより、血管痛の程度を評価した。この方法に従う筋電図の測定によって血管痛が評価できることは、例えば以下の文献に記載される通りである。

文献名: R. Ando, A. Yonezawa, C. Watanabe and S. Kawamura. An assessment of vascular pain using the flexor reflex in anesthetized rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002, 24(Suppl. 3):25-31

試験は次の通り実施した。即ち、7-9週齢のSD系雄性ラットを4群に分け、各群 (1群3匹) のラットをウレタン麻酔し、右後肢術野ならびに電極刺入部を剃毛した後、背位に固定した。脂肪乳剤試料投与用として右浅後腹壁動脈内にポリエチレンカテーテルを留置した後、ボールマンケージに伏臥位に保定した。筋電図測定用の同心型針電極および不関電極を右後肢に設置し、生体アンプ (AB-621G、日本光電社) に誘導した。

## 【0053】

筋電図測定は脂肪乳剤試料投与前より実施した。手術後1時間以上経過して筋電図波形が安定した後に、留置したポリエチレンカテーテルより、1%ディプリバン注の0.05mLを投与した (比較対照)。その1時間後、実施例1-4で得た脂肪乳剤試料のそれぞれ0.05mLを各群ラットの各々に投与した (実験群1-4)。

## 【0054】

各製剤投与後の各群ラットにおける筋電図波形の面積を算出し、1%ディプリバン注を投与群における該面積を基準値として、該基準値に対する各脂肪乳剤試料投与群における筋電図波形面積の割合 (%) を求めて血管痛の指標とした。

## 【0055】

試験結果を図1に示す。

## 【0056】

図1に示される結果より、本発明脂肪乳剤試料 (実施例1-6で調製したもの) の投与によれば、1%ディプリバン注の投与に比して筋電図のピーク下面積が顕著に低下しており、こ

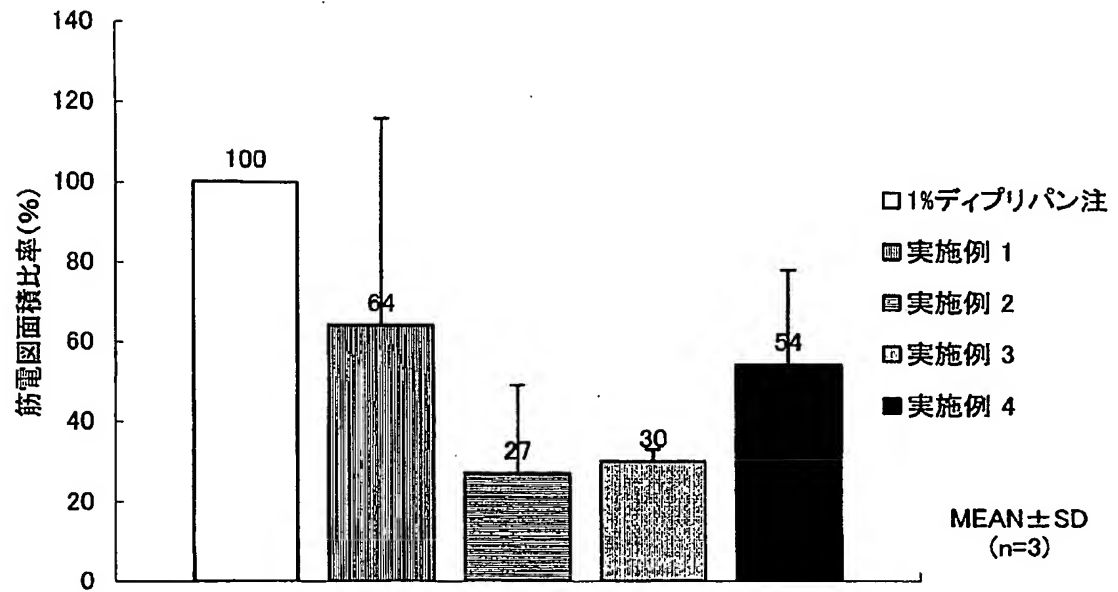
ことから、血管痛が軽減されていることが明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1】本発明プロポフォル含有組成物の投与時に認められる血管痛の発生程度を示すグラフである。

【書類名】図面  
【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 リドカインなどの局所麻酔剤を配合することなく投与時の血管痛を軽減させたプロポフォル含有組成物およびその製造法を提供する。

【解決手段】 投与時の血管痛が軽減されたプロポフォル含有組成物であって、プロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン類0.02-0.3w/v%を含み、脂肪乳剤形態であることを特徴とする組成物。

【選択図】 なし



【書類名】 手続補正書  
【提出日】 平成16年12月22日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2004- 6409  
【補正をする者】  
【識別番号】 000149435  
【氏名又は名称】 株式会社大塚製薬工場  
【代理人】  
【識別番号】 100065215  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 三枝 英二  
【電話番号】 06-6203-0941  
【手続補正1】  
【補正対象書類名】 特許願  
【補正対象項目名】 発明者  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【発明者】  
【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町鯛浜字西の須 5 1 - 1 0 8  
【氏名】 武田 光市  
【発明者】  
【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町住吉字住吉開拓 6 0 - 2 グリーンシャトウ  
ラピュタ 1 0 5 号  
【氏名】 松田 憲治  
【発明者】  
【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東 1 6 5  
【氏名】 寺尾 敏光  
【発明者】  
【住所又は居所】 徳島県徳島市佐古一番町 1 8 - 1 1 - 5 0 9  
【氏名】 井上 忠昭  
【発明者】  
【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区ひよどり台 2 - 3 1 - 1  
【氏名】 今川 昂  
【発明者】  
【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚 6 5 - 2  
【氏名】 倍味 繁  
【その他】 本件出願について、発明者の一人である「今川 昂」を、誤って「今川 昂」として出願してしまいました。依って、ここに発明者の訂正手続を申請する次第であります。

特願 2004-006409

出願人履歴情報

識別番号

[000149435]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住所

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

氏名

株式会社大塚製薬工場

From the INTERNATIONAL BUREAU

# PCT

## NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SAEGUSA, Eiji  
Kitahama TNK Building  
1-7-1, Doshomachi  
Chuo-ku, Osaka-shi  
Osaka 5410045  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 24 March 2005 (24.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference P04-159	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP05/000064	International filing date (day/month/year) 06 January 2005 (06.01.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 14 January 2004 (14.01.2004)
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
14 January 2004 (14.01.2004)	2004-006409	JP	03 March 2005 (03.03.2005)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Landicho Remedios

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Telephone No. +41 22 338 8468